

新型碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南/雷巴坦的研究进展[△]

马攀*,陈勇川[#](陆军军医大学第一附属医院药剂科,重庆 400038)

中图分类号 R446.5;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)13-1659-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.22

摘要 目的:了解新型碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南/雷巴坦的药物特点,为其临床应用提供参考。方法:以“亚胺培南”“雷巴坦”“ β -内酰胺酶抑制剂”“临床研究”“Imipenem”“Relebactam”“Beta-lactamase inhibitors”“Clinical research”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2009年1月—2019年12月发表的相关文献,对亚胺培南/雷巴坦的化学结构、作用机制、抗菌活性、药动学、临床研究、安全性等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献85篇,其中有效文献37篇。亚胺培南化学结构中含有碳青霉烯环,对各种细菌的青霉素结合蛋白具有良好的亲和力;雷巴坦化学结构与阿维巴坦相似,对A类 β -内酰胺酶(如超广谱 β -内酰胺酶、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶)和C类 β -内酰胺酶均显示出良好活性。亚胺培南与青霉素结合蛋白结合,阻碍细菌细胞壁黏肽的合成,破坏细胞壁结构,改变渗透压,从而导致细胞溶解,达到杀菌作用;雷巴坦作用机制尚不明确,推测与阿维巴坦相似。亚胺培南对大多数细菌具有较好的抑制作用,加入雷巴坦后可增强其抗菌活性(如肺炎克雷伯菌和耐药铜绿假单胞菌)。雷巴坦单用或联合亚胺培南使用时的药动学参数相近,明确了两者联合用药的可行性;临床上超过90%的碳青霉烯耐药菌株对亚胺培南/雷巴坦(500 mg/250 mg)敏感。另外,已完成的临床研究也证实亚胺培南/雷巴坦具有良好的抗菌效果和安全性。随着该药临床研究的深入,后续可对更多临床疗效和安全性数据进行评估,从而为新型碳青霉烯类抗菌药物的临床应用提供参考。

关键词 亚胺培南/雷巴坦;碳青霉烯类;革兰氏阴性菌; β -内酰胺酶抑制剂;临床研究

多重耐药菌已遍布全球,是导致临床感染患者高病死率的重要原因^[1-3]。对于多重耐药菌的特殊感染患者,如免疫功能低下或危重症患者,及时给予适当的抗菌治疗是提高其存活率的关键^[4]。碳青霉烯类抗菌药物的抗菌活性和抗菌谱是所有 β -内酰胺类抗菌药物中最强和最广的,因此,通常将其用于治疗严重、复杂和多重耐药菌感染的患者^[5-6]。近年来,碳青霉烯类抗菌药物在全球范围内的使用量不断增加,使得细菌对其耐药性也逐渐增加^[3]。为了克服其耐药性,将碳青霉烯类抗菌药物与适当的 β -内酰胺酶抑制剂组成复合制剂是一种新的治疗策略。

细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药最常见的机制是产生碳青霉烯酶,如肠杆菌科细菌发生耐药的原因与产生A类[如肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPCs)]、B类(如IMP、NDM)和D类(如OXA) β -内酰胺酶有关^[7]。另外,多重耐药还与其他耐药机制有关,如膜孔蛋白缺失以及主动外排机制等^[8]。由此推测,加入 β -内酰胺酶抑制剂可能会恢复碳青霉烯类抗菌药物对产酶非敏感细菌的活性。

雷巴坦是一种新型的 β -内酰胺酶抑制剂,对A类 β -

内酰胺酶如超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、KPCs和头孢菌素酶(如AmpC酶)均显示出良好的体外抑制活性^[9];其与亚胺培南联用可恢复亚胺培南对耐药菌株的抗菌活性,如已有研究证明,雷巴坦能增加亚胺培南对铜绿假单胞菌的活性,且对产KPCs的菌株作用更加明显^[7-8]。注射用亚胺培南/雷巴坦,是雷巴坦与碳青霉烯类抗菌药物的第一个复合制剂,于2019年7月被美国FDA批准用于治疗成人复杂性腹腔感染和尿路感染^[10]。另外,该药用于治疗细菌性肺炎(如医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎等)的Ⅲ期临床研究均已完成,结果显示其与哌拉西林/他唑巴坦疗效相当,且不良反应发生率更低^[11]。由此可知,亚胺培南/雷巴坦在治疗细菌感染具有良好的应用前景。基于此,笔者以“亚胺培南”“雷巴坦”“ β -内酰胺酶抑制剂”“临床研究”“Imipenem”“Relebactam”“Beta-lactamase inhibitors”“Clinical research”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询2009年1月—2019年12月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献85篇,其中有效文献37篇。现对亚胺培南/雷巴坦的化学结构、作用机制、抗菌活性、药动学、临床研究、安全性等方面进行综述,以期对新型碳青霉烯类抗菌药物的临床应用提供参考。

1 亚胺培南/雷巴坦的化学结构

亚胺培南的化学名为(5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-羟乙基]-3-[[2-[(亚氨基甲基)氨基]乙基]硫代]-7-氧代-1-氮杂

[△] 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No.2019ZDXM052)

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:472447635@qq.com

[#] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:抗菌药物临床药理学。

电话:023-68754462。E-mail:zwmcy@163.com

双环[3.2.0]庚-2-烯-2-羧酸,分子量为317.36,其化学结构见图1A。其结构中含有碳青霉烯环,对各种细菌的青霉素结合蛋白(PBPs)具有良好亲和力,且抗菌谱广、抗菌作用强;但当其单独使用时,在体内的稳定性较差,约80%以上可被肾细胞膜产生的肾脱氢辅酶1(DHP-1)分解破坏^[6]。西司他丁是DHP-1抑制剂,本身无抗菌作用,但可保护亚胺培南不被DHP-1破坏,使亚胺培南在尿液中的回收率提高至70%~80%^[6];另外,西司他丁还可阻止亚胺培南进入肾小管上皮组织,从而减轻亚胺培南的肾毒性,且不影响其药动学过程。临床上一直使用亚胺培南和西司他丁的复合制剂,故后文中的亚胺培南,均指亚胺培南/西司他丁。

雷巴坦是一种新型的非 β -内酰胺类、二氮双环辛烷类 β -内酰胺酶抑制剂,分子量为348.38,其化学结构见图1B。其在结构上与阿维巴坦(与头孢他啶联合使用的一种 β -内酰胺酶抑制剂,化学结构见图1C)相似^[12-13],故推测其与阿维巴坦具有类似的活性。

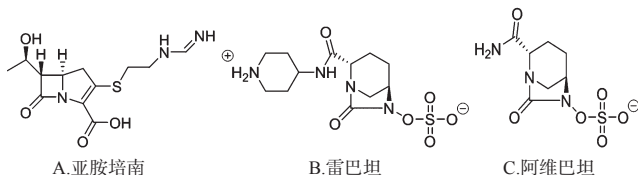


图1 化学结构式

2 亚胺培南/雷巴坦的作用机制

亚胺培南与其他 β -内酰胺类抗菌药一样,通过与PBPs结合,阻碍细菌细胞壁黏肽的合成,破坏细胞壁结构,改变细胞质渗透压,从而导致细胞溶解,达到杀菌的作用^[6]。与其他 β -内酰胺酶抑制剂如他唑巴坦、克拉维酸和舒巴坦相比,雷巴坦与亚胺培南联合具有协同作用,特别是对KPCs和AmpC,亚胺培南/雷巴坦能抑制A类 β -内酰胺酶如TEM型、SHV型、CTX-M型ESBLs和KPCs以及AmpC^[7-8,14]。但是,雷巴坦对鲍曼不动杆菌产生的D类 β -内酰胺酶(如OXA)及B类 β -内酰胺酶(如MBL)的抑制作用较弱或者无抑制作用^[9,12]。目前,雷巴坦的作用机制尚无明确报道,但因其化学结构与阿维巴坦相似,故推测其作用机制可能与阿维巴坦类似^[13,15-16]。相关研究比较了雷巴坦与其他 β -内酰胺酶抑制剂的抑酶活性^[9,17-20],详见表1。

3 亚胺培南/雷巴坦的抗菌活性

亚胺培南对大多数厌氧菌表现出极好的抗菌活性^[21-22],且雷巴坦的加入并不会对其活性产生明显影响。对于革兰氏阴性需氧菌,亚胺培南也同样具有良好的抗菌活性,加入雷巴坦后其抗菌活性可能会增强^[8]。对于亚胺培南不敏感的菌株如产ESBLs、KPCs菌株以

表1 各种 β -内酰胺酶抑制剂的抑酶活性比较

β -内酰胺酶	类别	β -内酰胺酶抑制剂				
		雷巴坦	阿维巴坦	克拉维酸	舒巴坦	他唑巴坦
A类 β -内酰胺酶	TEM型ESBLs	+	+	+	+	+
	SHV型ESBLs	+	+	+	+	+
	CTX-M型ESBLs	+	+	+	+	+
	KPCs	+	+	-	-	-
B类 β -内酰胺酶	MBL	-	-	-	-	-
	头孢菌素酶	AmpC	+	+	-	±
D类 β -内酰胺酶	OXA	±	±	-	-	-

注:“-”表示无活性;“+”表示有活性;“±”表示活性不明确

及多药耐药菌株,加入雷巴坦可使产KPCs的肺炎克雷伯菌抑制50%菌株的最低抑菌浓度(MIC₅₀)从原来的16 μ g/mL降低至0.125 μ g/mL;使产AmpC的肠杆菌属细菌的MIC₅₀从原来的0.5 μ g/mL降低至0.125 μ g/mL;使产AmpC的铜绿假单胞菌的MIC₅₀从原来的2 μ g/mL降低至1 μ g/mL;使产ESBLs的非蛋白肠杆菌属细菌的MIC₅₀从原来的 ≥ 8 μ g/mL降低至 ≤ 0.25 μ g/mL^[8,23-24]。但加入雷巴坦后对鲍曼不动杆菌、黄杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌的抗菌活性并未增强,其原因与其耐药性较强有关^[25]。

临床上常见的革兰氏阴性耐药菌主要为肠杆菌和铜绿假单胞菌^[26]。参考相关文献^[8,14,23-24],归纳亚胺培南和亚胺培南/雷巴坦对表达特异性 β -内酰胺酶的革兰氏阴性菌的体外活性,详见表2。

由表2可知,雷巴坦并没有增强亚胺培南对产B类 β -内酰胺酶(如IMP、VIM和NDM)细菌、产OXA-23鲍曼不动杆菌的抗菌活性,可微弱增强亚胺培南对产OXA-48的肺炎克雷伯菌和耐亚胺培南非蛋白肠杆菌属细菌的抗菌活性。但是,雷巴坦可显著提高亚胺培南对产A类 β -内酰胺酶(如ESBLs、KPCs)肺炎克雷伯菌、肠杆菌属等耐药菌和耐药铜绿假单胞菌的抗菌活性^[8,14]。

另有研究发现,亚胺培南/雷巴坦对从美国医院重症监护病房患者下呼吸道感染标本分离的对 β -内酰胺类不敏感和耐多药的革兰氏阴性杆菌具有很强的体外活性^[27],由此为重症监护病房下呼吸道感染患者提供了一个有价值的治疗选择。

4 亚胺培南/雷巴坦的药动学

成人单独静脉注射亚胺培南(500 mg)后体内的药动学参数为:最大血药浓度(c_{max})约为30~35 mg/L,药时曲线下面积(AUC)约为42.2 mg·h/L,消除半衰期($t_{1/2}$)为1 h,表观分布容积(V_d)约为0.23~0.31 L/kg,血浆蛋白结合率为20%^[6]。研究者利用3组已完成的健康成人I期临床试验的数据^[28-30],建立雷巴坦联用亚胺培南的人群药动学模型,结果显示,雷巴坦单用或联用亚胺培南时的药动学参数相近,详见表3。

表2 亚胺培南和亚胺培南/雷巴坦对表达特异性β-内酰胺酶的革兰氏阴性菌的体外活性

菌(属)/β-内酰胺酶种类	株数	亚胺培南, μg/mL		亚胺培南/雷巴坦*, mg/L		MIC相差倍数†
		MIC ₅₀	MIC ₉₀ ‡	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
鲍曼不动杆菌						
OXA-23	58	>16	>16	>16	>16	-
肠杆菌属						
AmpC	10	0.5	1	0.125	0.25	4
肺炎克雷伯菌						
KPC-2	1	16	-	0.125	-	128
KPC-3	1	4	-	0.125	-	32
OXA-48	5	4	-	2	-	2
铜绿假单胞菌						
AmpC	8	2	-	1	-	2
耐亚胺培南铜绿假单胞菌						
AmpC	1	≥8	-	≥8	-	-
组成型AmpC	2	32	-	2	-	16
诱导型AmpC	2	8	-	0.5	-	16
ESBLs和/或GES	9	≥8	-	≥8	-	-
GES-2, OXA-5, PDC-8	1	32	-	8	-	4
IMP	6	≥8	-	≥8	-	-
IMP, VIM	3	≥8	-	≥8	-	-
VIM	26	≥8	≥8	≥8	≥8	-
大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属						
IMP	2/12/7	16	64	16	64	-
NDM	5/10/5	64	>64	64	>64	-
VIM	1/12/7	32	>64	32	>64	-
肺炎克雷伯菌、肠杆菌属						
AmpC或ESBLs	5/5	4	8	0.5	1	8
KPCs	5/5	16	64	0.25	0.5	128
耐亚胺培南非蛋白肠杆菌属						
AmpC	1	2	-	0.5	-	4
AmpC, ESBLs和/或KPCs	187	≥8	≥8	≤0.25	1	≥8
ESBLs, KPCs, OXA-48	2	≥8	-	1	-	≥8
ESBLs和/或NDM	33	≥8	≥8	≥8	≥8	-
ESBLs, VIM	2	4	-	4	-	-
OXA-48	1	2	-	1	-	2

注：“△”表示抑制90%菌株生长的最低药物浓度；“*”表示固定雷巴坦剂量4 μg/mL；“#”表示利用MIC₅₀计算亚胺培南加入雷巴坦前后MIC相差倍数，MIC相差倍数越大则表明添加雷巴坦后作用越明显；“-”表示无数据

表4 亚胺培南/雷巴坦的临床研究

临床试验	人数	感染细菌种类及数量	分组治疗及给药方式	治疗结果	结论
Lucasti C等 ^[28]	351	大肠埃希菌171株 肺炎克雷伯菌38株 铜绿假单胞菌37株	亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/250 mg)、亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/125 mg)、亚胺培南组(500 mg), 各组均每6 h静脉注射1次, 治疗4~14 d	临床缓解率分别为96.3%、98.8%、95.2%; 治疗14 d后的不良反应发生率分别为48.7%、47.4%、41.2%	2种剂量的雷巴坦与亚胺培南联用, 耐受性均较好, 并表现出与单用亚胺培南相似的安全性; 使用250 mg剂量的雷巴坦能使大多数患者达到治疗窗, 且对临床上超过90%的碳青霉烯耐药菌株敏感
Sims M等 ^[29]	302	大肠埃希菌143株 肺炎克雷伯菌34株 铜绿假单胞菌16株	亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/250 mg)、亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/125 mg)、亚胺培南(500 mg)+安慰剂组, 各组均每6 h静脉注射1次, 治疗4~14 d, 治疗4 d后可选择性口服环丙沙星(每日2次, 500 mg)	临床缓解率分别为95.5%、98.6%、98.7%; 治疗14天后不良反应发生率分别为28.3%、29.3%、30.0%	2种剂量的雷巴坦与亚胺培南联用与亚胺培南单用治疗成人下尿路感染疗效相当, 且安全性相同, 但250 mg剂量的雷巴坦更有可能对高度耐药的菌株敏感
Motsch J等 ^[30]	47	铜绿假单胞菌24株 肺炎克雷伯菌4株 弗氏柠檬酸杆菌1株 阴沟肠杆菌1株	亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/250 mg)、亚胺培南+黏菌素组(500 mg+150 mg), 各组均每6 h静脉注射1次, 其中cUTI/cIAI最短治疗5 d, HAP/VAP最短治疗7 d, 最长治疗时间≤21 d	微生物改良意向治疗群体总体反应率分别为71%、70%; 不良反应发生率分别为16%、31%; 严重不良反应发生率分别为10%、31%	雷巴坦与亚胺培南联用治疗HAP/VAP、cUTIs、cIAIs比黏菌素与亚胺培南联用效果更好, 两者具有类似的疗效, 但雷巴坦与亚胺培南联用组发生肾毒性和其他不良反应的情况明显较少

注: cIAI为复杂性腹腔感染; cUTI为复杂性尿路感染; HAP为医院获得性肺炎; IMI为亚胺培南; IMI/REL为亚胺培南/雷巴坦; VAP为呼吸机相关性肺炎; COL为黏菌素

表3 雷巴坦(250 mg)单用和联用亚胺培南时的药动学参数

研究者	药物(剂量)	人数	CEOI, mg/L	V _d , L	CL, L/h	t _{1/2} , h	AUC, mg·h/L
James P等 ^[28]	雷巴坦(250 mg)	6	15.6±2.9	18.4±2.9	9.1±1.0	1.6±0.1	29.1±3.3
Rizk ML等 ^[29]	亚胺培南/雷巴坦(500 mg/250 mg)	6	17.9±4.0	16.4±2.6	8.3±1.6	1.6±0.2	30.0±4.9
Rhee EG等 ^[30]	亚胺培南/雷巴坦(500 mg/250 mg)	16	16.7	NA	NA	1.2	28.3

注: CEOI为停止输液时雷巴坦的浓度; CL为清除率; NA为无数据

另外亦有研究证明, 雷巴坦联合亚胺培南对各自的药动学特征均无影响, 且两者的t_{1/2}相近, 表明可进行联合给药^[31]。

雷巴坦至少有90%以原型药物通过肾清除, CL为5.3~9.1 L/h, t_{1/2}为1.2~2.1 h。在老年和肾损害受试者中有较高的药物暴露概率, 如老年受试者给药125 mg雷巴坦后, 与健康成人比较, 其AUC由14.9 mg·h/L增加到17.1 mg·h/L; 给药250 mg后, 其AUC由28.6 mg·h/L增加到30.0 mg·h/L。肾损害受试者药物暴露更明显, 如给药125 mg雷巴坦后, 与健康成人比较, 其AUC由14.9 mg·h/L增加到25.2 mg·h/L^[28-30]。Rizk ML等^[32]对不同受试者的药动学研究显示, 雷巴坦CL随着受试者肾功能下降而降低。在1项体外中空纤维感染模型研究中发现, 雷巴坦(250 mg)与亚胺培南(500 mg)联用能达到最大抑菌效果^[33]。另有研究对成年健康志愿者和细菌感染患者静脉注射亚胺培南/雷巴坦后的群体药动学参数进行分析, 结果发现, 临床上大多数细菌对该药敏感, 建议使用亚胺培南/雷巴坦的剂量为500 mg/250 mg, 且对肾损害患者用药时, 剂量须进行调整^[34]。

5 亚胺培南/雷巴坦的临床研究

迄今为止关于亚胺培南/雷巴坦所完成的临床研究包括2项Ⅱ期临床研究和2项Ⅲ期临床研究, 详见表4。

Lucasti C等^[35]的研究评估了亚胺培南/雷巴坦治疗

复杂性腹腔感染的有效性、耐受性和安全性。研究将351名受试者分为3组,分别为亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/250 mg)、亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/125 mg)、亚胺培南组(500 mg),分别接受亚胺培南/雷巴坦联用或亚胺培南单用治疗,每6 h静脉滴注1次(滴注时间为30 min),疗程为4~14 d。另外,对肾功能不全和/或低体质量者按照说明书的要求调整亚胺培南的剂量,并按比例调整雷巴坦的剂量。观察的主要终点为受试者的临床缓解率。临床缓解率的评估是基于患者的临床症状/体征情况,包括全身炎症反应的表现(如发烧、白细胞计数升高、血压下降、脉搏/呼吸频率增加、低氧血症和/或精神状态改变)和与复杂性腹腔感染相关的症状与体征(如腹痛和/或压痛、腹壁僵硬、腹部肿块或肠梗阻)。停止给药后,亚胺培南/雷巴坦两组受试者的临床缓解率分别为96.3%和98.8%,均高于亚胺培南组(95.2%)。结果表明,2种剂量的雷巴坦与亚胺培南联用,患者耐受性均较好,并表现出与单用亚胺培南相似的安全性。其中,250 mg剂量的雷巴坦能使大多数肾功能正常或受损的患者达到治疗窗,且对临床上超过90%的碳青霉烯耐药菌株敏感,由此推荐250 mg剂量的雷巴坦与亚胺培南联用。

Sims M等^[36]比较了雷巴坦联合亚胺培南在患有复杂性尿路感染或急性肾盂肾炎的成年患者中的有效性、安全性和耐受性。试验将302名受试者分为亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/250 mg)、亚胺培南/雷巴坦组(500 mg/125 mg)、亚胺培南(500 mg)+安慰剂组,每6 h静脉滴注1次,疗程为4~14 d。最终有298名受试者进行了治疗,230名(77.2%)受试者进行了微生物学评价。观察的主要终点为受试者的临床缓解率。结果,分别有71、79、80名受试者进行了微生物学评价,3组患者临床缓解率分别为95.5%、98.6%、98.7%,不良反应发生率分别为28.3%、29.3%、30.0%。该研究表明,2种剂量的雷巴坦与亚胺培南联用,患者耐受性均较好,并表现出与亚胺培南单用相似的安全性,且高度耐药的病原菌对亚胺培南/雷巴坦(500 mg/250 mg)敏感。

Motsch J等^[37]比较了亚胺培南/雷巴坦与黏菌素+亚胺培南治疗对亚胺培南不敏感的细菌感染(包括医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、复杂性尿路感染、复杂性腹腔感染)的疗效和安全性。最终纳入47名符合条件的患者,并将其分为亚胺培南/雷巴坦组和黏菌素+亚胺培南组。观察的主要终点为微生物改良意向人群的总体反应率。结果显示,各组患者微生物改良意向人群的总体反应良好,反应率分别为71%、70%;治疗后肾毒性发

生率分别为10%、56%,不良反应发生率为16%、31%,严重不良反应发生率分别为10%、31%。由此可知,与黏菌素+亚胺培南比较,亚胺培南/雷巴坦治疗医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、复杂性尿路感染、复杂性腹腔感染的效果更好、安全性更高。

另外一项临床研究^[11]在2019年4月完成,比较了亚胺培南/雷巴坦与哌拉西林/他唑巴坦对医院获得性细菌性肺炎或呼吸机相关性细菌性肺炎患者的安全性、耐受性和疗效。该项研究结果的最新记录已于2020年4月16日公布在ClinicalTrials.gov网站,但目前相关文献尚未刊出。

6 亚胺培南/雷巴坦的不良反应

亚胺培南/雷巴坦在所有临床研究中^[28-30,35-37]均显示出良好的药物安全性,其严重不良反应发生率低,受试者报告的不良反应较轻微,主要发生在神经系统(如头痛、嗜睡、头晕、血管迷走神经发作)、胃肠系统(如恶心、呕吐、腹泻)、皮肤系统(如皮疹)、呼吸系统(如鼻塞)等,以及给药部位各种反应(如插管部位疼痛、注射部位肌肉刺激等)、各类检查的指标异常(如肌酐升高、转氨酶升高),但整体耐受性良好,且大部分为一过性不良反应。

7 结语

作为新一代的 β -内酰胺酶抑制剂,雷巴坦的抑酶作用显著且广泛,能增强亚胺培南的抗菌活性,对临床上超过90%的碳青霉烯耐药菌株敏感,这为临床应对日益严重的多重耐药细菌感染治疗提供了新的选择。随着该药临床研究的深入,后续可对更多临床疗效和安全性数据进行评估,从而为新型碳青霉烯类抗菌药物的临床应用提供参考。

参考文献

- [1] MUNOZ-PRICE LS, POIREL L, BONOMO RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9):785-796.
- [2] CERCEO E, DEITELZWEIG S B, SHERMAN B M, et al. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options[J]. *Microb Drug Resist*, 2016, 22(5):412-431.
- [3] ROTTIER WC, AMMERLAAN HS, BONTEN MJ. Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012,

- 67(6):1311–1320.
- [4] ZILBERBERG MD, SHORR AF, MICEK ST, et al. Multi-drug resistance, inappropriate initial antibiotic therapy and mortality in Gram-negative severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2014. DOI:10.1186/s13054-014-0596-8.
- [5] NICOLAU DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(1):23–37.
- [6] ZHANEL GG, WIEBE R, DILAY L, et al. Comparative review of the carbapenems[J]. *Drugs*, 2007, 67(7):1027–1052.
- [7] LOB SH, HACKEL MA, KAZMIERCAZK KM, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against Gram-negative bacilli isolated from patients with lower respiratory tract infections in the United States in 2015: results from the SMART global surveillance program[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.018.
- [8] LIVERMORE DM, WARNER M, MUSHTAQ S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(10):2286–2290.
- [9] WONG D, VAN DUIN D. Novel beta-lactamase inhibitors: unlocking their potential in therapy[J]. *Drugs*, 2017, 77(6):615–628.
- [10] THAKARE R, DASGUPTA A, CHOPRA S. Imipenem/cilastatin sodium/relebactam fixed combination to treat urinary infections and complicated intra-abdominal bacterial infections[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2020, 56(4):241–255.
- [11] U.S. National Library of Medicine. Imipenem/relebactam/cilastatin versus piperacillin/tazobactam for treatment of participants with bacterial pneumonia (MK-7655a-014) [EB/OL].[2020–05–25].<https://www.clinicaltrials.gov/ct2a/show/results/NCT02493764>.
- [12] BLIZZARD TA, CHEN H, KIM S, et al. Discovery of MK-7655, a β -lactamase inhibitor for combination with Primaxin[®][J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(3):780–785.
- [13] OLSEN I. New promising β -lactamase inhibitors for clinical use[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(7):1303–1308.
- [14] AMABEL L, MARIE A, OLAWOLE O, et al. Activity of imipenem with relebactam against Gram-negative pathogens from New York city[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015. DOI:10.1128/AAC.00830-15.
- [15] DRAWZ SM, PAPP-WALLACE KM, BONOMO RA. New β -lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013. DOI:10.1128/AAC.00826-13.
- [16] LIN SY, HUANG CH, KO WC, et al. Recent developments in antibiotic agents for the treatment of complicated intra-abdominal infections[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(3):339–354.
- [17] SARAH MD, ROBERT AB. Three decades of beta-lactamase inhibitors[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(1):160–201.
- [18] JACOBY GA, MUNOZPRICELS. The new β -lactamases [J]. *N Engl J Med*, 2005. DOI:10.1056/NEJMra041359.
- [19] SHAHID M, SOBIA F, SINGH A, et al. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current or potential-clinical practice: a comprehensive update[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2009, 35(2):81–108.
- [20] ZHANEL GG, LAWSON CD, ADAM H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. *Drugs*, 2013, 73(2):159–177.
- [21] GOLDSTEINE JC, CITRON DM, TYRRELL KL, et al. Comparative in vitro activities of relebactam, imipenem, the combination of the two, and six comparator antimicrobial agents against 432 strains of anaerobic organisms, including imipenem-resistant strains[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017. DOI:10.1128/AAC.01992-17.
- [22] SNYDMAN DR, JACOBUS NV, MCDERMOTT LA. In vitro evaluation of the activity of imipenem/relebactam (imipenem/MK-7655) against 451 recent clinical isolates of bacteroides group and related species[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016. DOI:10.1128/AAC.01125-16.
- [23] KARLOWSKY JA, LOB SH, KAZMIERCZAK KM, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against clinical isolates of Gram-negative bacilli isolated in hospital laboratories in the United States as part of the SMART 2016 program[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI:10.1128/AAC.00169-18.
- [24] LOB SH, HACKEL MA, KAZMIERCZAK KM, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against Gram-negative bacilli isolated from patients with lower respiratory tract infections in the United States in 2015 Results from the SMART global surveillance program[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.018.
- [25] PAPP-WALLACE KM, BARNES MD, ALSOP J, et al. Relebactam is a potent inhibitor of the KPC-2 β -lactamase

- and restores the susceptibility of imipenem against KPC-producing enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI: 10.1128/AAC.00174-18.
- [26] KANJ SS, KANAFANI ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant Gram-negative organisms: extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae, carbapenem-resistant enterobacteriaceae, and multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa[J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(3):250-259.
- [27] JAMES AK, SIBYLLI HL, JANET R, et al. In-vitro activity of imipenem/relebactam and key beta-lactam agents against Gram-negative bacilli isolated from lower respiratory tract infection samples of intensive care unit patients-SMART Surveillance United States 2015-2017[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa381>.
- [28] JUMES P, RIZK ML, GUYLERREZ M, et al. Phase I studies evaluating the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple doses of an intravenous beta-lactamase inhibitor in healthy young males and single doses in healthy elderly male, elderly female and young female volunteers[EB/OL].[2020-05-25]. http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=2&SID=8A15cArUfgIIhXZ7p4L&page=2&doc=18.
- [29] RIZK ML, RHEE EG, JUMES PA, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of relebactam, a novel beta-lactamase inhibitor, dosed in combination with imipenem-cilastatin in healthy subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI: 10.1128/AAC.01411-17.
- [30] RHEE EG, RIZK ML, CALDER N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses of relebactam, a beta-lactamase inhibitor, in combination with imipenem and cilastatin in healthy participants[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI: 10.1128/AAC.02197-18.
- [31] BHAGUNDE P, PATEL P, LALA M, et al. Population pharmacokinetic analysis for imipenem-relebactam in healthy volunteers and patients with bacterial infections [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019. DOI: 10.1002/psp4.12462.
- [32] RIZK ML, JUMES P, LASSETER K, et al. Pharmacokinetics of MK-7655, a novel beta-lactamase inhibitor (BLI), in combination with imipenem/cilastatin (IPM/CIL) in subjects with impaired renal function[EB/OL]. [2020-05-25]. http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=4&SID=8A15cArUfgIIhXZ7p4L&page=3&doc=26.
- [33] WU J, RACINE F, WISMER MK, et al. Exploring the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of relebactam (MK-7655) in combination with imipenem in a hollow-fiber infection model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. DOI: 10.1128/AAC.02323-17.
- [34] BHAGUNDE P, PATEL P, LALA M, et al. Population pharmacokinetic analysis for imipenem-relebactam in healthy volunteers and patients with bacterial infections [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2019, 8(10): 748-758.
- [35] LUCASTI C, VASILE L, SANDESC D, et al. Phase 2, dose-ranging study of relebactam with imipenem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016. DOI: 10.1128/AAC.00633-16.
- [36] SIMS M, MARIYANOVSKI V, MCLEROTH P, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(9):2616-2626.
- [37] MOTSCH J, MURTA DE OLIVEIRA C, STUS V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9):1799-1808.

(收稿日期:2020-02-20 修回日期:2020-05-26)

(编辑:唐晓莲)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅